

Membranele biologice

Cuprins

1. Considerații generale despre membranele celulare.....	2
2. Proprietățile membranelor celulare	2
3. Organizarea moleculară a membranelor celulare	3
3.1. Lipidele membranare	3
3.2. Proteinele membranare	4
3.3. Glucidele membranare	5
4. Tipuri de membrane celulare.....	6
4.1. Membrana plasmatică	6
4.2. Membrane intracelulare	6
4.3. Membrane speciale	7
5. Biogeneza și evoluția membranelor	8
6. Transportul prin membrane celulare	8
6.1. Transportul ionilor și a moleculelor mici.....	9
6.2. Transportul activ al ionilor.....	10
6.3. Transportul macromoleculelor prin membrane	11
7. Joncțiunile celulare și rolul componentelor membranare	12
8. Matricea extracelulară	14
9. Semnalizarea celulară.....	14
9.1. Moleculele de semnalizare și receptorii lor	14
9.2. Receptorii: clasificare, organizarea și rolul în semnalizare	14
9.3. Tipuri de semnalizare celulară:	15
10. Rolul medical al membranelor celulare	16

1. Considerații generale despre membranele celulare.

Organizarea funcțională a celulei depinde de membrana plasmatică și membranele intracelulare, rolul cărora în viața celulei este crucial.

Definiție:

Membrana celulară reprezintă o structură care separă celula sau compartiment celular de mediu înconjurător dar și o unește cu această.

Membranele celulare asigură următoarele funcții:

- barieră biologică;
- transport selectiv al ionilor și moleculelor;
- recepționarea și transmiterea semnalelor extracelulare și intercelulare;
- suport pentru enzimele implicate în diferite procese metabolice;
- compartimentalizare a mediului intern al celulelor eucariote;
- reglarea homeostaziei intracelulare și intercelulare.

Compoziția chimică a membranelor biologice include:

- Apă: 20-30%
- Reziduu uscat: 70-80%, din care:
 - Substanțe minerale: ~1%
 - Substanțe organice: ~99%
 - Lipide: 40-50%
 - Proteine: 50-60%
 - Componentă glucidică: 1-10%.

Astfel, din punct de vedere macromolecular, membranele biologice sunt formate din trei componente moleculare de bază: **lipide**, care asigură funcția de barieră semipermeabilă; **proteine**, ce asigură funcționalitatea membranei; **glucide** – cu rol de recunoaștere și semnalizare.

2. Proprietățile membranelor celulare

Membranele biologice ce caracterizează prin:

- 1) Eterogenitate,
- 2) Asimetrie,
- 3) Fluiditate bidimensională,
- 4) Permeabilitate selectivă.

Eterogenitatea, sau diversitatea structurală a membranelor celulare este asigurată de prezența și contribuția diferită a lipidelor, proteinelor și glucidelor. Aceasta multitudinea de componente asigură o diversitate în funcții, ceea ce este foarte important pentru activitatea normală a celulei.

Asimetria înseamnă deosebiri în componență și particularitățile funcționale diferite celor două suprafețe ale membranei (interne și externe). Asimetria asigură procese diferite care au loc pe cele două suprafețe și cooperarea în ansamblu de acțiuni între ele.

Fluiditatea bidimensională se bazează pe starea fizică și dinamica a bistratului lipidic, sau mișcările intermoleculare și intramoleculare. Mobilitatea componentelor membranare este foarte importantă deoarece facilitează interacțiunile între diferite domenii ale membranelor și prin această eficientizează considerabil funcțiile membranei.

Permeabilitatea selectivă se caracterizează prin limitarea sau favorizarea trecerii unor substanțe prin membrană, în funcție de necesitățile celulei, și asigură homeostazia celulară.

3. Organizarea moleculară a membranelor celulare

Concepția actuală susține că toate membranele celulare au aceeași organizare structurală generală și sunt alcătuite din lipide, proteine și glucide. După modul de aranjare a lipidelor și proteinelor cel mai acceptat model este cel mozaico-fluid propus de Singer și Nicolson (1972). Acest model explică fluiditatea membranelor, fuziunea membranelor, activitățile enzimatice, proprietățile electrice și antigenice ale membranelor biologice. Conform modelului mozaic-fluid membrana celulară este formată dintr-un dublu strat (bimolecular) lipidic străpuns total sau parțial de proteine (fig.1).

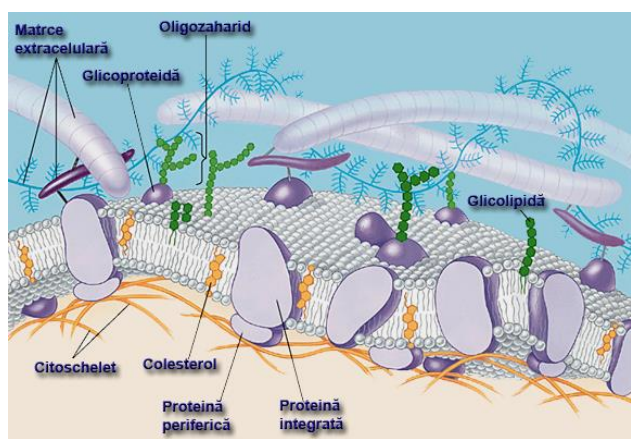


Fig.1. Membrana plasmatică conform modelului mozaico-fluid.

3.1. Lipidele membranare

Principalele lipide întâlnite în membranele celulare sunt: fosfolipide (70-75%), colesterol (20-25%), glicolipide (1-10%) (fig. 1).

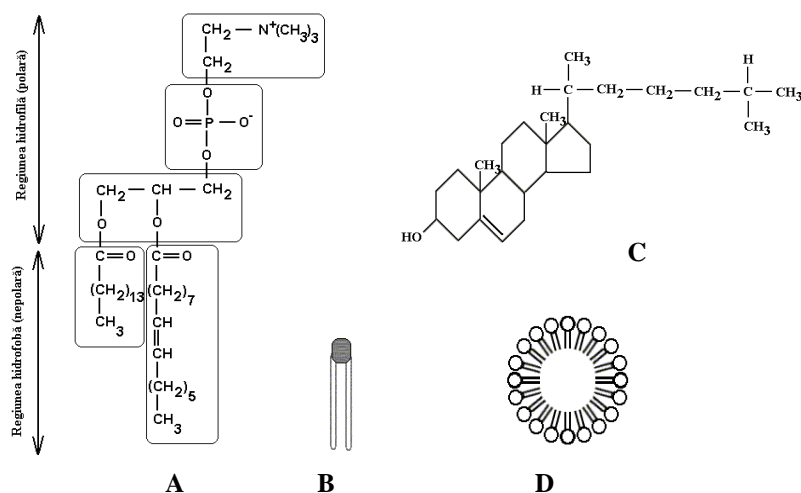


Fig.2. Structura lipidelor membranare: A – Structura moleculei de fosfatidilcolină (fosfogliceridă); B – Reprezenrarea grafică a fosfolipidelor; C – Structura moleculei de colesterol; D – Structura miceliei

Fosfolipidele au structura amfifilă având “cap” hidrofil și “coadă” hidrofobă. Această proprietate permite aranjarea specifică a moleculelor de lipide la contactul cu apa: regiunea hidrofilă

(polară) este întotdeauna îndreptată spre apă, iar cozile hidrofobe sunt maximal îndepărtate de ea. În cazul obținerii emulsiilor moleculele lipidice formează niște structuri globulare, numite **micle**, care respectă aceeași regulă de dispunere a moleculelor (fig. 2).

Deci, *fosfolipidele se pot autoasambla* determinând formarea barierelor între diferite medii lichide. Totodată, membranelor le este caracteristică fluiditatea, asigurată în mare măsură de mobilitatea fosfolipidelor care poate fi de mai multe tipuri:

- mișcarea în interiorul moleculei;
- mișcarea întregii molecule;
- mișcarea de difuziune laterală, transversală, mișcarea de rotație în jurul axei longitudinale a moleculei;
- salturi extrem de rare de pe un strat pe altul (flip-flop)

Membrana plasmatică conține patru fosfolipide principale: fosfatidilcolina, fosfatidiletanilamina, fosfatidilserina și sfingomelina, care au o distribuție asimetrică în cele două straturi. Astfel stratul extern al membranei conține în special fosfatidilcolina și sfingomelina, iar stratul intern conține mai mult fosfatidiletanilamina și fosfatidilserina. Datorită grupărilor polare ale fosfatidilserinei fața citosolică a membranei are o sarcină negativă (fig.3).

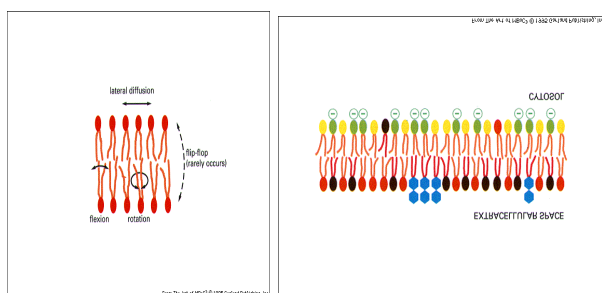


Fig.3. Proprietățile fosfolipidelor membranare: a) mobilitatea, b) asimetria.

În consecință, bistratul lipidic are proprietate de *barieră semipermeabilă* (doar unele molecule mici, nepolare, liposolubile pot trece ușor prin bistrat). Fosfolipidele sunt heterogene și, interacționând cu alte molecule (proteine, glucide), asigură specificitatea funcțională a membranelor.

În compoziția membranei plasmatică, pe lângă fosfolipide mai sunt prezente colesterolul și glicolipidele.

Datorită structurii sale inelare rigide (fig.2 C), colesterolul are un rol important în organizarea și funcționalitatea celulei umane. În funcție de temperatură, colesterolul poate influența fluiditatea membranei. La temperatura de 37° C colesterolul are tendința de a reduce fluiditatea membranelor, iar la temperaturi mai scăzute colesterolul menține membrana în stare fluidă. În același timp, colesterolul scade permeabilitatea bistratului la molecule mici, hidrofile și crește flexibilitatea și stabilitatea fizică a acestuia. Astfel, colesterolul asigură elasticitatea și rezistența mecanică, păstrarea integrității celulei ca unui sistem biologic.

Glicolipidele membranare au în locul grupării polare radicali glucidici, orientați întotdeauna înspre partea membranei care nu contactează cu citoplasma. În membrana plasmatică aceasta este fața externă și, astfel se formează glicocalixul.

3.2. Proteinele membranare

Proteinele constituie baza materială a funcțiilor principale ale membranei: transportul substanțelor, cataliza unor reacții biochimice, recepție. Cantitatea de proteine variază la diferite tipuri de celule. Astfel, în teaca de mielină proteinele constituie 25% din greutate, în plasmalemă – în medie 50%, în membrana internă a mitocondriei – 75%.

După localizare se deosebesc două categorii de proteine membranare (fig. 4):

- periferice (extrinseci) - sunt atașate la exteriorul stratului dublu lipidic, unde interacționează în principal cu grupurile polare ale lipidelor sau altor proteine.
- integrale (intrinseci) - ce trec prin stratul lipidic; aceste proteine penetrează parțial sau total stratul dublu de lipide.

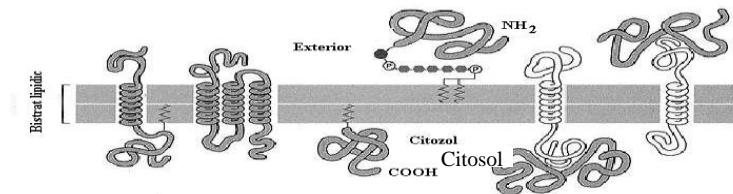


Fig.4. Aranjarea proteinelor membranare

Caracteristicile fizico-chimice ale proteinelor periferice:

- pot fi extrase cu soluții saline, sau agenți chelatori;
- au caracter hidrofil;
- după extracție nu poartă lipide asociate și își pastrează solubilitatea în apă.

Caracteristicile fizico-chimice ale proteinelor integrale:

- se pot extrage din structura membranelor numai cu detergenți;
- rămân asociate permanent cu lipide;
- sunt insolubile în apă;
- au caracter amfifil.

Proteinele care străbat bistratul lipidic de la o față la altă se numesc **proteine transmembranare**. Pot exista proteine cu mai multe domenii transmembranare.

Dintre proteinele membranei plasmatică ale eritrocitului pot fi menționate **spectrina** (asigură forma biconcavă și stabilitatea celulelor), **glicoforina** (are rol în recepția celulară), **proteina banda 3** (asigură menținerea și controlul pH al celulei).

Proteinele au un rol deosebit de important în componența membranelor celulare, asigurând structura și funcțiile metabolice ale membranelor.

Funcțiile ale proteinelor membranare:

- Proteine structurale (spectrină, ankirină);
- Enzime (metaloproteinaze de matrice extracelulară, fosfolipaze, adenilat-ciclază);
- Transportori prin membrană (canale, pompe);
- Transportori cu membrană (clatrină);
- Receptori (hormoni, factori de creștere, citokine);
- Proteine de semnalizare (proteine adaptoare);
- Molecule de adeziune (integrine, caderine).

3.3. Glucidele membranare

Suprafața celulei este acoperită cu un înveliș periferic numit **glicocalix** alcătuit din oligozaharide, glicolipide și glicoproteine transmembranare (fig.5).

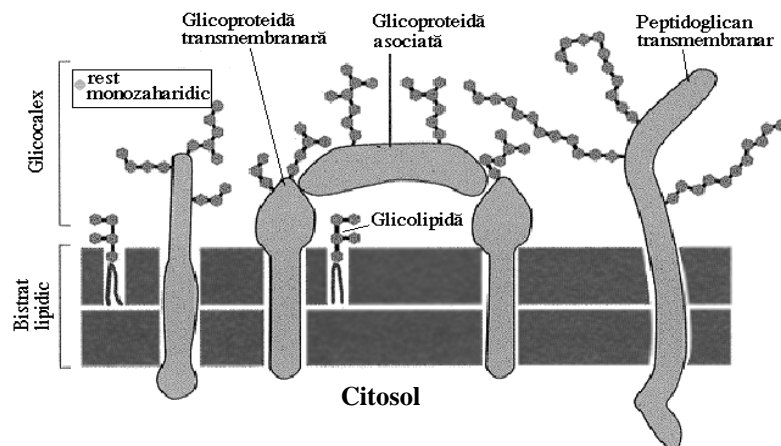


Fig. 5 Structura glicocalixului

Funcțiile glicocalixului:

- protejează suprafața celulei de leziuni chimice și mecanice;
- asigură recunoașterea și adeziunea intercelulară – servesc în calitate de receptori moleculari;
- asigură individualitatea celulei (oligozaharidele glicocalixului sunt adevărați markeri pentru identificarea diferitor celule);
- este un depozit de cationi;
- ajută la orientarea corectă a proteinelor în membrană.

4. Tipuri de membrane celulare

Membranele celulare pot fi clasificate în două categorii: membrana externă (plasmalema) și membrane interne, sau intracelulare (membranele organelor celulare).

4.1. Membrana plasmatică

Membrana plasmatică (membrana citoplasmatică, plasmalema) are grosimea de 6-10 nm, separă celula de mediul înconjurător, permite desfășurarea schimbului de substanțe dintre celulă și mediul extern, servește la comunicarea celulei cu alte celule sau cu mediul înconjurător.

Membrana plasmatică îndeplinește diverse funcții, printre care evidențiem:

- funcția de barieră, prin delimitarea mediului intern al celulei de cel extern;
- participă la metabolismul celulei, catalizând procesul de transport al substanțelor și reglând proprietățile fizico-chimice ale celulei (pH, presiune osmotică, potențial electric etc.);
- controlează fluxul de informație dintre mediul extern și celulă, prin recepția și transmiterea semnalelor din mediu;
- intervine în recunoașterea și adeziunea celulară;
- funcția de protecție imunologică a celulei și a organismului.

4.2. Membrane intracelulare

Membranele organelor sunt asemănătoare cu structura membranei plasmatică. În funcție de tipul organitului diferă cantitatea de proteine și lipide. O caracteristică a membranelor interne este lipsa glicocalixului, sau prezența acestuia orientat spre lumenul organelor (în reticulul endoplasmatic, aparatul Golgi).

Reticulul endoplasmatic se caracterizează prin conținutul înalt de enzime care participă la

procesele de biosinteză a diferitor clase de substanțe. Totodată, în RE rugos are loc îmbogățirea permanentă cu proteine hidrofobe, care se integrează în membrană și, ulterior, se transportă la locul de destinație.

Veziculele endocitare și cele de secreție conțin în cantități mari proteina **clatrina**, care facilitează procesul de endocitoză sau, respectiv, exocitoză.

În cadrul organitelor bimembranare membranele internă și externă se deosebesc atât după compoziția chimică, cât și funcțiile exercitate. Funcțiile membranelor derivă din structură și compoziție. Astfel, membrana externă a mitocondriilor conține proteina **porina**, care asigură transportul unor molecule mici, inclusiv a unor proteine cu greutate moleculară mică. Membrana internă se caracterizează printr-un conținut înalt de proteine (80%), ce fac parte din lanțul transportor de electroni (succinat-dehidrogenaza, citocromii) și participă la procesul de sinteză a ATP (ATP-sintetaze), cât și lipide specifice, dintre care se evidențiază **cardiolipina** (10%).

Nucleul este delimitat de citoplasmă printr-o membrană dublă, străbătută de pori, numită **anvelopă nucleară** (fig.6). Membrana nucleară internă se unește prin proteine specifice de lamina fibroasă a nucleului. Membrana nucleară externă continuă cu membrana reticulului endoplasmatic granulat. Pe suprafața ei, la fel ca și pe suprafața RE rugos se găsesc ribozomi care participă la biosinteza proteinelor.

Între cele două membrane ce alcătuiesc anvelopa nucleară se află un **spațiu perinuclear** cu o lățime de 20-40 nm. Proteinele sintetizate pe suprafața nucleului nimeresc direct în lumenul RE cu care comunică spațiul perinuclear.

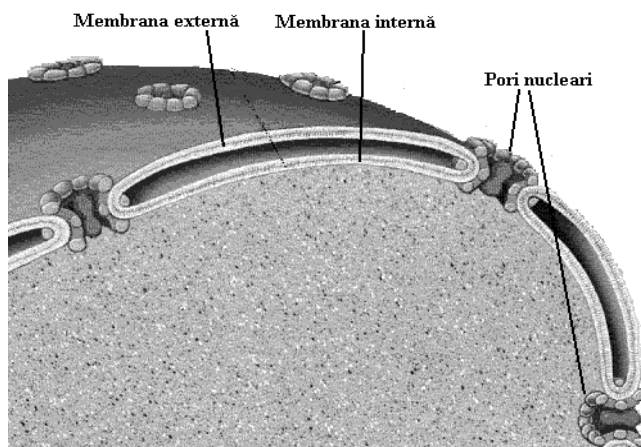


Fig. 6. Structura microscopică a anvelopei

Transportul macromoleculelor se realizează prin intermediul numeroșilor **pori nucleari**, care străbat ambele membrane. În medie se conțin 3000 – 4000 pori per nucleu, ceea ce constituie aproximativ 10% din suprafața nucleului. Prin pori trec particulele RNP, subunitățile ribozomale, componentele necesare pentru activitatea normală a nucleului.

4.3. Membrane speciale

Membrane speciale sunt prezente numai în anumite tipuri de celule unde ele au funcții speciale. Ca exemplu poate servi teaca mielinică care este alcătuită din membranele concentrice ale celulelor Schwan și protejează axonii neuronali. Componenta majoră a mielinei este o glicolipidă – galactocerebrozidă.

5. Biogeneza și evoluția membranelor

Membranele biologice se formează prin completarea membranelor preexistente. Astfel, componentele mebranare noi se sintetizează pe suprafața RE și ulterior pot suferi transformări în AG (fig. 7).

Sinteza fosfolipidelor și etapele finale ale sintezei colesterolului se realizează pe suprafața RE neted sau AG. Proteinele membranare se sintetizează pe suprafața RE rugos sau în citosol. Proteinele intrinseci, de regulă, se sintetizează pe suprafața RE granular, conțin regiuni hidrofobe și rămân integrate în permanență în membrane. Conformația spațială a proteinelor poate fi stabilă, sau poate fi modificată în RE neted și AG prin glicozilare. Grupele oligozaharidice atât pentru proteine, cât și pentru lipide sunt adăugate în partea îndreptată spre lumenul RE sau AG.

Traficul de membrane se realizează prin intermediul veziculelor, care se află într-o mișcare continuă. Veziculele se inserează într-o membrană deja preexistentă. Reciclarea membranelor este un proces continuu, ceea ce asigură funcționarea lor normală în permanență.

6. Transportul prin membrane celulare

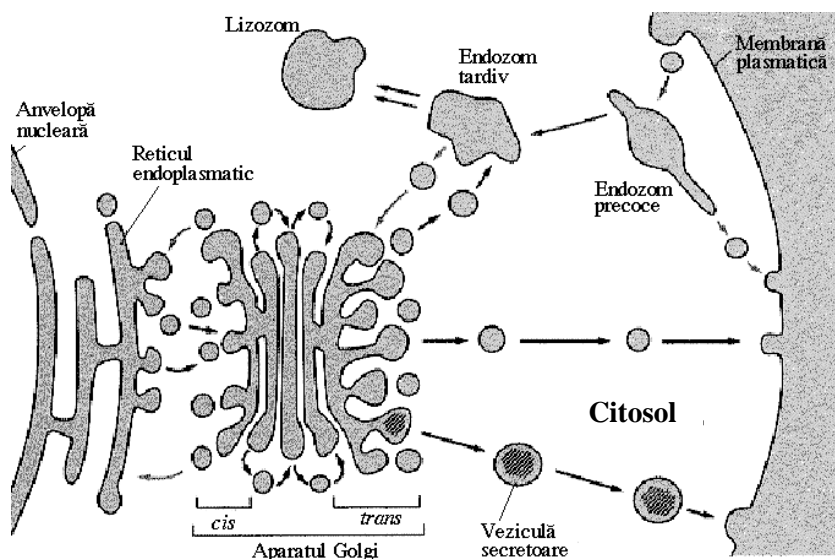


Fig. 7. Biogeneza, evoluția și traficul membranelor celulare

Existența celulelor depinde de o schimb permanent cu mediul înconjurător, iar un rol fundamental în acest schimb are permeabilitatea selectivă a membranelor celulare care asigură transportul de materiale prin membrana plasmatică și, astfel menține homeostazia celulelor.

Clasificarea tipurilor de transport

În funcție de dimensiunile și caracteristicile substanțelor transportate se disting două tipuri de transport:

- *transportul ionilor și a moleculelor mici*, care este determinat de proprietățile de permeabilitate ale membranei (transportul prin membrane);
- *transportul macromoleculelor și particulelor*, care se face prin vezicule (transportul cu membrane).

După consumul de energie transportul prin membranele celulare se clasifică în *transport pasiv* (în sensul gradientelor de concentrația) și *transport activ* (contra gradientului electrochimic).

În dependență de direcția transportului și numărul moleculelor transportate deosebesc:

- *uniport* – transportul unei substanțe într-o direcție;

- *simport* – transportul a două substanțe într-o direcție;
- *antiport* – transportul a două substanțe în direcții opuse.

6.1. Transportul ionilor și a moleculelor mici

Membrana plasmatică are o permeabilitate selectivă pentru molecule mici. Trecerea selectivă a moleculelor mici prin membrane este mediată de proteine speciale: proteine canal și proteine carrier (transportatoare).

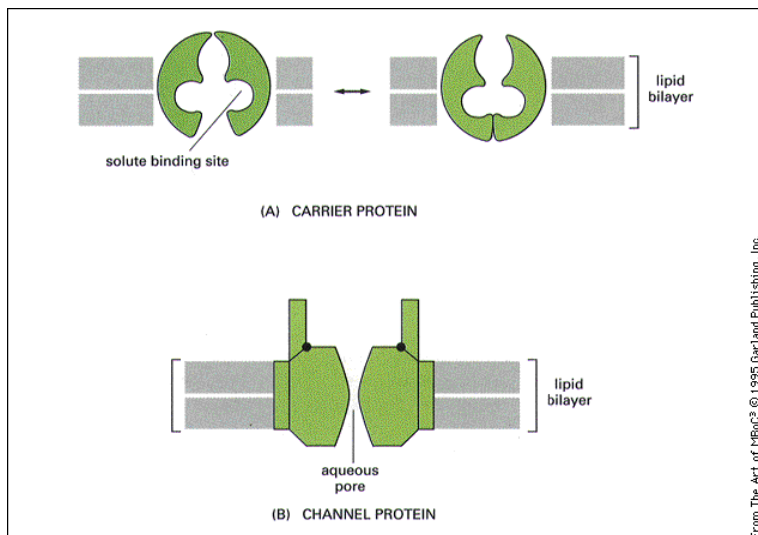


Fig. 8. Proteinele care asigură transportul transmembranar:

A - proteina carrier, B - proteina canal.

Proteine carrier (cărăuș) leagă specific o moleculă, suferind ulterior o modificare conformațională care asigură eliberarea molecule legate pe fața opusă a membrane. **Proteine canal** formează pori hidrofilici în bistratul lipidic. Când acești pori sunt deschiși, ei permit trecerea unor molecule de pe o parte în cealaltă parte a membrane (Fig.8).

Transportul pasiv – se face fără consum de energie, substanțele se deplasează în sensul gradientului de concentrație sau în sensul gradientului electrochimic (pentru ioni). Gradientul electrochimic e compus din gradientul de concentrație și cel electric. Partea internă a membranei are sarcină electrică negativă, iar cea externă - pozitivă.

Difuziunea simplă, are loc prin stratul dublu lipidic. Pătrunderea substanțelor liposolubile are loc conform coeficientului de repartiție între ulei și apă (fig.9a). De asemenea prin bistratul lipidic trec gazele și, ca excepție, unele substanțe hidrofile din care face parte apa, ureea, metanolul.

Difuziunea facilitată (fig.9b) se produce de la o concentrație mai mare spre una mai mică (se oprește în momentul egalării concentrațiilor de pe cele două părți ale membranei), dar substanțele transportate trec mult mai rapid (100.000 ori), decât ar fi de așteptat pentru dimensiunea și solubilitatea lor în lipide.

Substanțele sunt transportate de către proteine specifice, numite **permeaze**, care se comportă ca niște enzime legate de membrană, fiindcă difuziunea facilitată are caracteristici comune cu cataliza enzimatică. Fiecare proteină transportoare are un loc specific de legătură a substratului. Orice permează se poate uni și, respectiv, este capabilă de a transporta un singur tip de molecule sau o anumită familie de molecule. Exemple de difuziune facilitată: transportul anionilor, ureei, glicerolului și a altor neelectroliți.

Difuziunea simplă mediată de proteine canal - se deosebește de difuziunea facilitată

(fig.9c). Proteinele membranare formează canale care se deschid :

- la legarea unei molecule semnal de un receptor - *canale cu poartă comandată de ligand*;
- la modificare potențialului de membrană - *canale cu poartă comandată de voltaj*;
- la apariția unui stimul mecanic la suprafața celulei - *canale cu poarta comandate de un stimul mecanic*.

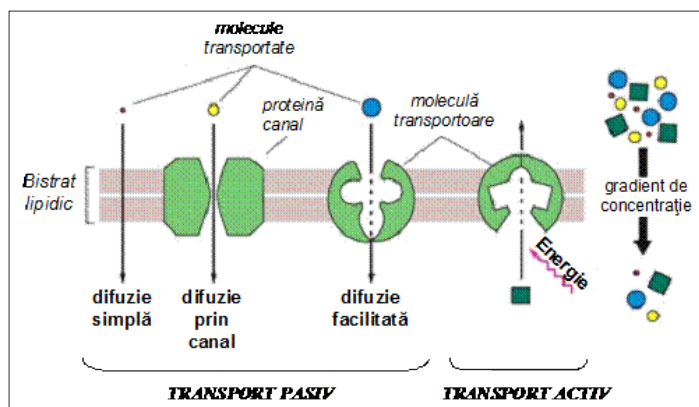


Fig.9. Tipuri de transport prin membrane celulare.

Transportatorul reprezintă o proteină transmembranară care suferă modificări conformaționale reversibile. Într-o anumită stare conformațională “pong”, locurile de legătură se găsesc la exteriorul stratului dublu lipidic. În cealaltă stare conformațională “ping” aceleași locuri sînt expuse pe partea opusă a membranei, iar substanța este eliberată. Acest mecanism poartă denumirea de “pong - ping” (fig. 10).

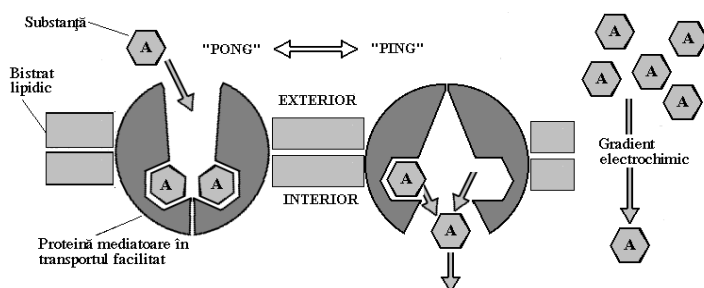
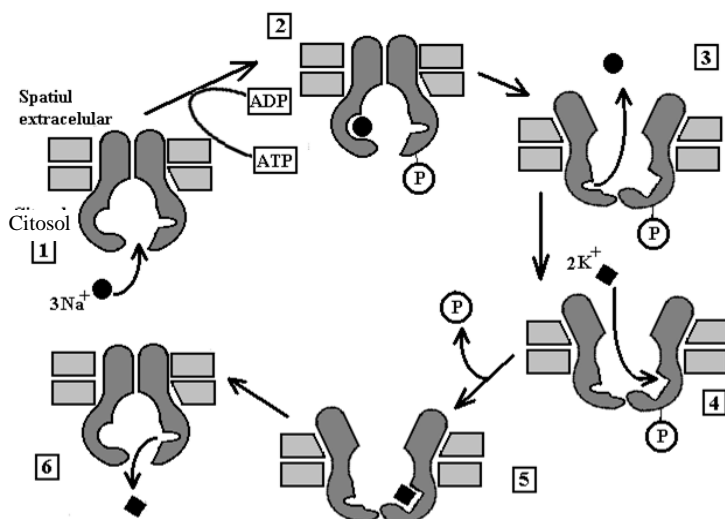


Fig. 10. Schema difuziei facilitate

6.2. Transportul activ al ionilor

Transportul activ este transport contra gradientului electrochimic, care necesită consum de ATP.

Transportul activ se efectuează de proteine transportatoare integrate în membrana plasmatică. Exemplu poate servi pompa de Na^+ și K^+ care reprezintă o proteină-enzimă ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-aza) ce scindează ATP în ADP și fosfat anorganic și necesită Na^+ și K^+ pentru activitatea sa. Pentru fiecare moleculă de ATP hidrolizat se pompează la exterior 3Na^+ și la interior 2K^+ (fig. 11). Proteina contribuie la generarea potențialului electric de membrană. Pompa de Ca^{2+} menține concentrația scăzută de Ca^{2+} în citosol față de concentrația mai mare a Ca^{2+} extracelular.

Fig. 11. Mecanismul funcționării pompei Na^+/K^+

Direcția de transportare a substanțelor

Diferite tipuri de proteine transportoare asigură transferul fie a unui singur tip de molecule (ioni), fie a mai multor (fig. 12). Dacă printr-un canal se transportă un singur tip de substanțe astfel de transport se numește **uniport** (canalele de Ca^{2+} în membrana reticulului sarcoplasmatic). Transportarea mai multor substanțe prin același canal se numește **cotransport**. Cotransportul poate fi de două tipuri: **simport**, în cazul dacă diferite moleculele (ioni) sunt transportate în aceeași direcție (Na^+ - glucoză, Na^+ - aminoacizi) și **antiport**, dacă substanțele se transportă în direcții diferite prin membrană (pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$, $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$).

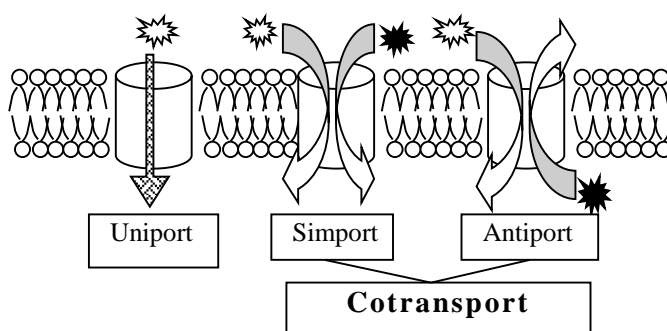


Fig. 12. Tipurile transportului prin membrane

6.3. Transportul macromoleculelor prin membrane

Macromoleculele (proteine, polizaharide, picături de grăsimi, bacterii, fragmente celulare) nu pot trece liber prin membrane pasajul lor fiind facilitat de anumite proteine. Pentru ele este caracteristic transportul prin vezicule, care poate fi de trei tipuri: endocitoză, exocitoză, transcitoză.

Endocitoza este de două tipuri după natura substanțelor care pătrund în celulă: fagocitoza și pinocitoza. Prin fagocitoză pătrund substanțe solide, pe când prin pinocitoză pătrund macromoleculele în soluție. În ambele tipuri de endocitoză materialele pătrund în celulă înglobate în vezicule ce se desprind din plasmalemă și care ajunse în citoplasmă se numesc endosomi.

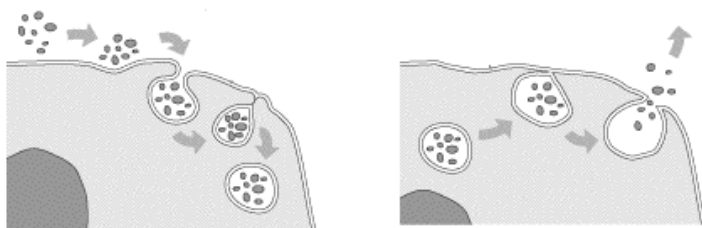


Fig.13. Transportul vezicular în celulă: a) endocitoza, b) exocitoza.

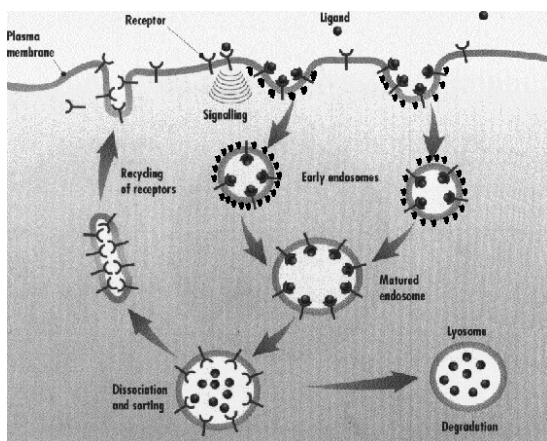
Fagocitoza reprezintă o modalitate de nutriție a protozoarelor, iar la mamifere joacă rolul de apărare a organismului datorită capacității leucocitelor de a fagocita. Prin fagocitoză sînt îndepărtate celulele senescente. Fagocitoza are câteva faze:

- chemotaxia - mișcarea dirijată a fagocitelor, spre locul infecției;
- recunoașterea și atașarea fagocitelor de particulele străine se face cu ajutorul **receptorilor** din plasmalema fagocitului ce recunosc **liganzii** de pe suprafața particulei;
- înglobarea particulelor într-o veziculă;
- digerarea celulelor fagocitate.

Transportul macromoleculelor în procesul endocitozei este realizat prin intermediul veziculelor ce se formează din membrana plasmatică. Veziculele iau naștere în regiuni specializate ale membranei plasmactice ce au aspectul unor depresiuni. Pe suprafața citoplasmatică a depresiunilor se găsește ancorată o rețea proteică, cel mai bine caracterizată este **clatrina**, care determină formarea veziculelor.

Pinocitoza - este capacitatea celulei de a îngloba din exterior picături de lichide (mai frecvent picături de lipide), procesul fiind similar fagocitozei.

Un mecanism aparte reprezintă endocitoza mediată de receptori care se produce după fixarea unui ligand pe receptorul specific. După formarea complexului ligand-receptor, acesta intră în celulă. Exemplu poate servi transportul intracelular a colesterolului sub forma de lipoproteine.



Exocitoza se produce prin fuziunea unor vezicule din citoplasmă cu plasmalema și, astfel, materialul din vezicule este vărsat în afara celulei. Acest proces are loc în cazul eliberării hormonilor și a neuromediatorilor în membrana presinaptică.

Transcitoza - o formă de transport prin vezicule, când macromoleculele sunt captate de o parte a celulei prin endocitoză, traversează citoplasma și sunt eliberate în partea opusă prin exocitoză. Acest mecanism asigură transportul macromoleculelor prin epiteliul intestinal și endoteliul capilar.

7. Joncțiunile celulare și rolul componentelor membranare

În organismele pluricelulare celulele care îndeplinesc funcții similare formează țesuturi, în care, în majoritatea cazurilor, se stabilesc contacte. Contactul intercelular este realizat prin intermediul unor structuri specializate numite **joncțiuni intercelulare**. (fig. 13). Joncțiunea se

realizează cu ajutorul complexului de macromolecule localizat în spațiile intercelulare numit **matrice intercelulară**.

Joncțiunile strânse (joncțiuni de ocluzie) – se formează prin apropierea puternică a două membrane vecine. Reținerea membranelor în apropiere se realizează cu ajutorul unor proteine speciale, care sunt comune pentru ambele membrane. Ele apar între celulele epiteliale ce delimitează lumenul unor cavități (vezica biliară, unele glande endocrine).

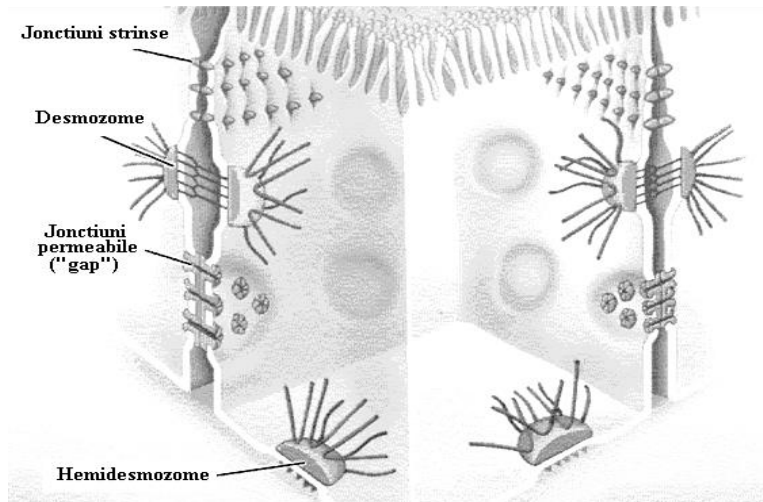


Fig.13. Tipuri de joncțiuni celulare

Joncțiuni de adeziune – se întâlnesc, de asemenea, între celulele epiteliale, în apropierea joncțiunilor strânse. Astfel de contacte se mențin cu participarea citoscheletului (filamentelor de actină), distanța dintre membranele vecine păstrându-se de 15-20 nm.

Desmozomii – asigură adeziunea celulelor în epitelii, necesară pentru asigurarea rezistenței mecanice. Membranele celor două celule își păstrează individualitatea, între ele există un spațiu de 15-20 nm. Contactele sunt menținute cu ajutorul filamentelor intermediare din celulele vecine, care constituie un tot întreg. Componenta fibrilară a desmozomilor e prezentată de exemplu prin keratină (între celulele musculare ale inimii).

Hemidesmozomii – structural sunt asemănători cu desmozomii, însă asigură contactul celulelor cu o structură specializată a matricei extracelulare, numită **lamină bazală**. Sunt proprii țesuturilor epiteliale.

Joncțiunile permeabile (joncțiunile “gap”) – se formează între membranele a două celule care comunică prin canale cilindrice formate de o proteină, numită **conexină**. Distanța dintre membrane este de 20-40Å. Canalele permit trecerea substanțelor cu greutate moleculară mică dintr-o celulă în alta în mod direct prin punți citoplasmice și formează un **sincițiu**. Sunt întâlnite între celulele musculare netede din intestin, sau între celulele embrionilor.

Sinapsa – reprezintă o joncțiune specializată între celulele nervoase, sau între celulele nervoase și cele musculare prin intermediul cărora are loc transmiterea impulsurilor nervoase. În sinapsele chimice membranele celulelor vecine sunt separate printr-o spațiu numit **fantă sinaptică**, în care se eliberează veziculele cu neuromediator. În sinapsele electrice impulsul electric este transportat prin intermediul ionilor, care trec prin joncțiuni de tip “gap”.

8. Matricea extracelulară

Matricea extracelulară (MEC) se află în spațiile intercelulare și reprezintă o rețea complexă de proteine și polizaharide.

Principalul component al matricei extracelulare este colagenul – o proteină fibrilară inextensibilă. Colagenul are structura unui triplu helix, în care trei lanțuri polipeptidice se răsucesc unul în jurul celuilalt. O altă componentă a MEC este elastina care prin legăturile transversale dintre resturile de lizină formează o rețea elastică.

Pe lângă proteine în componența matricei extracelulare este format dintr-un gel hidratat de polizaharide: glicozaminglicanii, proteoglicanii etc.

Legătura constituenților MEC atât între ei, cât și cu suprafața celulelor este asigurată de proteinele de adeziune: fibronectina, laminina și entactina.

9. Semnalizarea celulară

Celulele comunică între ele și această comunicare se află la baza funcționării organismelor. Nici o celulă nu poate trăi izolată. Toate celulele primesc și răspund la semnale din mediul înconjurător.

Semnalizarea celulară reprezintă transmiterea informației în interiorul unei celule și între celule diferite.

9.1. Moleculele de semnalizare și receptorii lor

Celula care sintetizează o moleculă semnal se numește semnalizatoare, iar molecula eliberată în mediul extracelular – ligand. Molecula semnal direct sau, după ce este transportată, ajunge la celula țintă. Molecule semnal pot fi: proteine, steroizi, aminoacizi, nucleotide, gaze (monoxid de azot).

Recunoașterea semnalului este realizată de molecule speciale de pe celula țintă, care se numesc receptori. Unele molecule semnal trec prin membrana plasmatică și se leagă la receptori intracelulari, iar altele se leagă de receptori de pe suprafața celulei țintă.

Legarea unei molecule semnal de receptor este specifică și atrage după sine o serie de modificări intracelulare.

9.2. Receptorii: clasificare, organizarea și rolul în semnalizare

Receptorii membranari sunt structuri macromoleculare localizate în membrana celulară, care au capacitatea de a recunoaște o moleculă semnal din mediul extracelular și de a interacționa cu ea rapid, specific și reversibil.

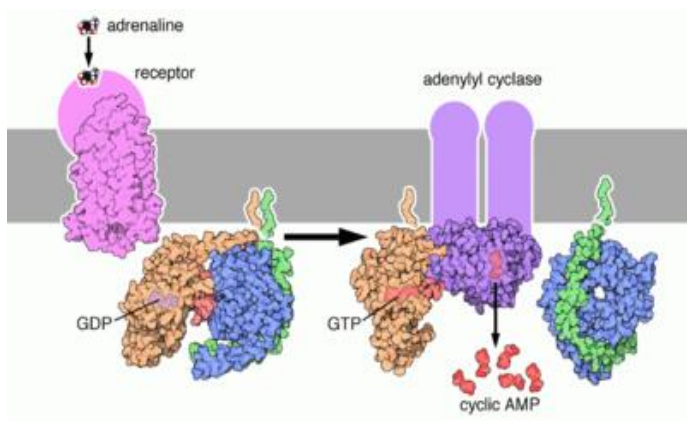
Se deosebesc trei tipuri de receptori celulari:

- 1) Receptori asociați cu canale ionice,
- 2) Receptori cu funcții enzimatică,
- 3) Receptori cuplați cu proteina G.

Primul tip de receptori include canale ionice controlate chimic sau voltaj dependente – proteine transmembranare specifice pentru anumiți ioni (Na^+ , K^+ , Cl^-). Acești receptori există în două conformații: a) în lipsa moleculei semnal, canalul este închis, ionii nu pot traversa canalul; b) în prezența moleculei semnal canalul se deschide și ionii traversează liber canalul. Exemplu poate pot canalele de Na din neuroni.

Receptori enzimatici sunt proteine transmembranare inactive în absența semnalului. Legarea moleculei semnal duce la activarea enzimei și realizarea unei reacții chimice specifice. Exemplu: protein kinazele – enzime ce fosforilează (adaugă o grupare PO_4) altor proteine .

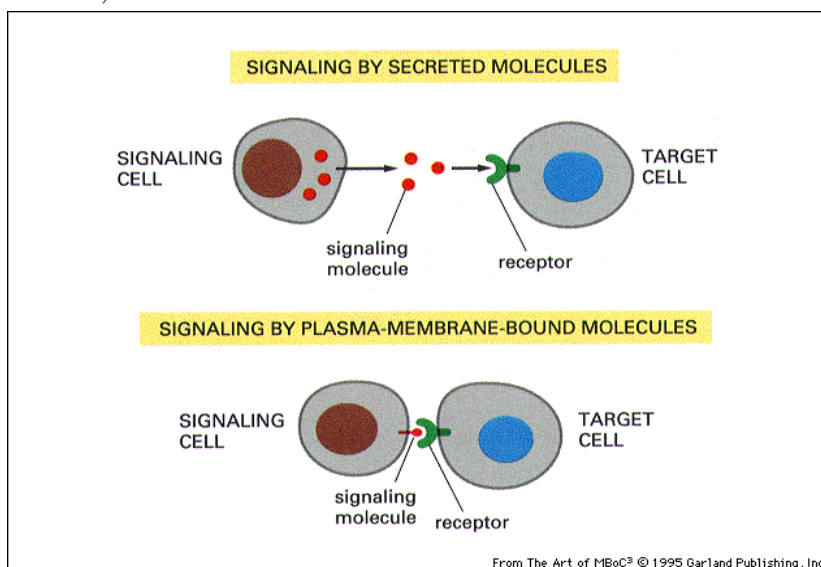
Receptori asociați proteinei G sunt receptori transmembranari care acționează în mod indirect asupra unor canale ionice sau enzime prin intermediul proteinei G - proteinei de legare a guanozin trifosfatului (GTP).



Legarea moleculei semnal pe partea extracelulară a receptorului duce la o modificare a conformației acestuia și eliberarea pe partea citoplasmatică a proteinei G cuplate cu GTP. Complexul Proteină G – GTP activează apoi alte nivele celulare. Decuplare GTP-ului din complex duce la terminarea activării. Deoarece timpul de înjumătățire al GTP este foarte mic (de ordinul secundelor), semnalul extracelular preluat de receptori și transmis de proteina G este scurt ca durată, însă este puternic amplificat. Au fost descrise peste 1000 de receptori cuplați cu proteina G.

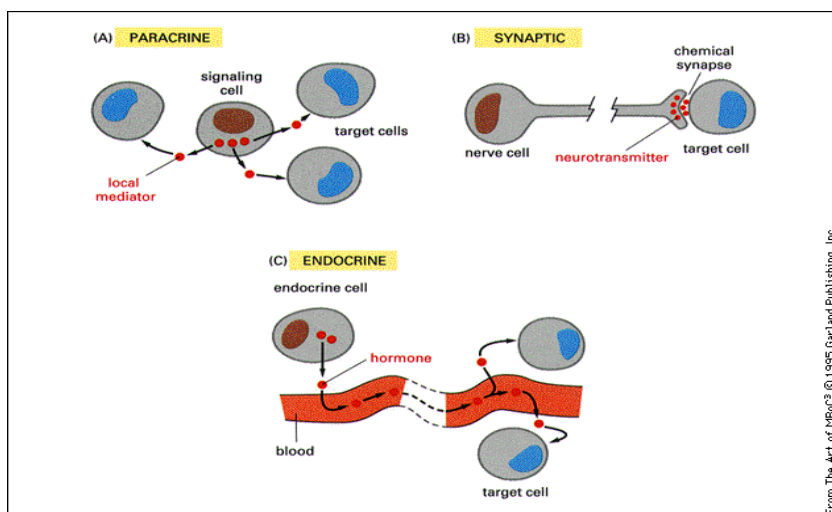
9.3. Tipuri de semnalizare celulară:

- *prin contact direct* – moleculele atașate de membranele celulare a două celule vecine ce intră în contact;



- *semnalizare paracrină* – molecule semnal ce acționează în imediata vecinătate a celulei ce le eliberează;

- *semnalizare endocrină* – molecule semnal ce acționează la distanță mare de celulele ce le eliberează (ex: hormonii ce sunt eliberați în circulația sangvină și acționează la nivelul întregului corp);
- *semnalizare sinaptică* – un tip special de semnalizare paracrină ce apare doar în țesutul nervos (ex: neurotransmițătorii ce acționează la nivelul sinapsei și duc la apariția impulsului nervos).



10. Rolul medical al membranelor celulare

Membrana celulară este componenta cea mai importantă a celulei. Fiind baza organizării majorității structurilor celulare, ea îndeplinește funcții esențiale pentru viața celulei umane. Ținând cont de cele analizate în acest curs este evident faptul că activitatea normală a celulei și organismului uman în mare măsură se datorează structurii și funcționalității membranelor celulare.

În confirmare celor menționate vin datele despre diferite patologii umane cauzate de defecte în structura și funcțiile membranelor, în special proteinelor membranare.

În continuare vom prezenta succint câteva exemple de boli determinate de defecte ale proteinelor membranare:

- Mucoviscidoza – defect al canalelor Cl:
 - o Creșterea viscozității secretelor glandelor exocrine;
 - o Blocarea funcției căilor respiratorii, digestive, reproductive la bărbați.
- Diabet insipid – defect al aquaporinei 2:
 - o Blocarea reabsorbției apei din urina primară;
 - o Dehidratarea organismului.
- Cataractă – defect al aquaporinei 3:
 - o Dehidratarea cristalinului;
 - o Pierderea transparenței cristalinului.
- FH (hipercolesterolemia familială) – defect al receptorului LDL:
 - o Reținerea și depunerea colesterolului pe pereții vaselor sanguine;
 - o Ateroscleroza vaselor, vasele devin rigide și fragile;
 - o Risc accidente vasculare cerebrale și coronariene;
- S. Moris – defect al receptorului la testosteron:
 - o Blocarea diferențierii organelor masculine la embrionii 46,XY;
 - o Inversie sexuală – femeie 46,XY, sterilă.
- B. Laron – defect al receptorului hormonului de creștere:

- Stoparea creșterii oaselor în lungime;
- Nanism disproporționat.